



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UNICEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE - FACES
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

JOÃO VICTOR COELHO DA CRUZ

ASPECTOS CELULARES, MOLECULARES E CLÍNICOS DA FEBRE
REUMÁTICA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao UNICEUB, como
pré-requisito para obtenção do grau
bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof.^a *Dra.* Kelly Cristina
Rodrigues Simi

BRASÍLIA
2017

Agradecimentos

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus, porque sem ele nada disso teria acontecido, pois ele sempre esteve presente na minha rotina e nas minhas vitórias e me guiou em todo este caminho trilhado até aqui.

Gostaria de agradecer especialmente a minha orientadora Kelly Simi por toda a sua paciência e auxílio em todos esses anos na graduação, principalmente nesta etapa que está sendo determinante na minha vida acadêmica. Agradeço por sempre atender e me orientar com boa vontade em horários que, na maioria das vezes, era de seu descanso, e por de tudo que foi vivenciado e ensinado neste período, sem dúvida se tornou um dos professores que mais fizeram uma diferença positiva na minha trajetória acadêmica. Por isso, muito obrigado.

Agradecimento imensamente aos meus pais, Sebastião da Cruz e Neire Inácio Coelho, por sempre acreditar em mim e me proporcionar o melhor suporte em toda a minha trajetória. Aos meus amigos Lauar, Lorena, Barbara, Jéssica e o Ivan, vulgo BOB, que sempre estiveram comigo em quase toda a minha graduação, onde alguns buscaram outros caminhos no decorrer do curso, e outros já se formaram, mas a todos os momentos que vivemos e todas as experiências positivas que vocês me passaram, meu muitíssimo obrigado! Gostaria de destacar em especial o meu amigo Filipe Bonifácio, que esteve comigo durante quase toda a minha vida acadêmica, inclusive na graduação, e também foi o grande responsável por me apresentar o curso de Biomedicina, muito obrigado por sempre estar do meu lado.

E por fim gostaria de agradecer a todos os professores que tive durante a minha graduação, vocês sem dúvida tiveram grande impacto na minha vida acadêmica, e não tenho nada a reclamar de nem um dos mestres que eu tive durante esse período, mas sim sempre agradecer, e prometer que irei levar todo esse conhecimento adquirido durante toda a minha trajetória.

“O grande segredo de uma boa vida é encontrar qual é o seu destino. E realizá-lo” – Henry Ford

ASPECTOS CELULARES, MOLECULARES E CLÍNICOS DA FEBRE REUMÁTICA: UMA
REVISÃO DA LITERATURA.

João Victor Coelho da Cruz ¹

Kelly Cristina Rodrigues Simi ²

RESUMO

A febre reumática trata-se de uma doença autoimune, desencadeada por uma reação cruzada de anticorpos e células produzidas originalmente para combater os produtos e estruturas dos *Streptococcus pyogenes*, porém passam a reconhecer também as células do hospedeiro, caracterizando um mimetismo molecular. Essa doença está relacionada a diversos problemas como o comprometimento físico e em casos mais graves o comprometimento cardíaco. O estudo dos fatores como os aspectos moleculares, celulares e clínicos são de suma importância, pois influenciam para o entendimento de como evita-la, seja por meios profiláticos e até futuramente se ter como base para o desenvolvimento de vacinas. As análises relatadas neste trabalho buscam um entendimento geral da doença e de seus mecanismos desencadeadores, assim como a realização das medidas de prevenção. Foram realizadas as análises das sequências peptídicas da proteína M e da miosina cardíaca a fim de se entender sua homologia e também a forma de como se dar o reconhecimento desses fragmentos miméticos que desencadeiam a cardite.

Palavras chaves: Febre reumática, Epítomos dominantes, Diagnóstico, Insuficiência cardíaca e Cardiopatia reumática.

CELLULAR, MOLECULAR AND CLINICAL ASPECTS OF RHEUMATIC FEVER: A
REVIEW OF THE LITERATURE

ABSTRACT:

Rheumatic fever is an autoimmune disease, triggered by a cross-reaction of antibodies and cells originally produced to combat the products and structures of the *Streptococcus pyogenes*, although they also recognize the host cells, characterizing a molecular mimicry. This disease is related to several problems such as physical impairment and in more severe cases the cardiac compromise. The study of factors such as molecular, cellular and clinical aspects are of paramount importance, as they influence the understanding of how to avoid it, either by prophylactic means and until eventually be used as the basis for the development of vaccines. The analyzes reported in this study seek a general understanding of the disease and its triggering mechanisms, as well as the accomplishment of prevention measures. Analyzes of peptide sequences of M protein and cardiac myosin were performed in order to understand their homology and also how to recognize the mimetic fragments that trigger carditis.

Keywords: Rheumatic fever, immunodominance, Diagnosis, Heart failure and Rheumatic heart disease.

¹ Graduando do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília- UniCEUB

² Professora de Imunologia do Curso de Biomedicina

1- Introdução

A febre reumática (FR) é uma complicação tardia não supurativa associada a infecção da via aérea superior, como as amigdalites, causada principalmente pela bactéria *Streptococcus pyogenes* beta-hemolítico do grupo A (*S. Pyogenes*). Essa complicação tem como características a inflamação de diferentes tipos de tecidos, como as articulações, válvulas cardíacas e o sistema nervoso central (SNC). Pode acontecer em qualquer fase da vida, porém aparece frequentemente em indivíduos entre 5 e 15 anos de idade, sendo também a faixa etária com uma maior susceptibilidade as infecções do *S. Pyogenes* no trato respiratório superior (SANTANA et al., 2006).

Nos países desenvolvidos a doença é rara, enquanto em países em desenvolvimento a FR tem se apresentado como um grande peso econômico e social. Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) e de acordo com o último censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) estima-se que no Brasil ocorra cerca de 10 milhões de amigdalites estreptocócicas todos os anos, e que desses casos, se perfaz em média 30.000 novos casos de FR, em que até 15.000 avançam para algum tipo de comprometimento cardíaco (MÜLLER, 2008; GOLDEN-SCHAINBERG, 2008). No mundo estima-se que ocorram anualmente 500.000 novos casos de FR, sendo que aproximadamente 233.000 pessoas morrem todos os anos devido às sequelas desta doença (CARAPETIS et al., 2005).

A principal manifestação clínica da FR é a cardite, que está relacionada com a lesão tecidual de varias áreas do sistema cardíaco como o pericárdio e as válvulas cardíacas, podendo desenvolver sequelas crônicas e em muitos casos uma incapacidade funcional precoce nessas estruturas, gerando um exorbitante custo econômico e social. Ela é responsável por cerca de 30% de cirurgias cardíacas em geral no Brasil, principalmente por insuficiência valvar mitral. Os dados gerados pela assistência médica no Brasil são bastante notórios, onde em 2007, foram gastos pelo nosso sistema único de saúde (SUS) cerca de R\$ 157 milhões em internações resultantes da febre reumática e da cardiopatia reumática crônica (CRC), sendo que, das cirurgias que foram realizadas nesse período, 31% abordaram paciente com sequelas da FR (BARBOSA et al., 2009).

Essa patologia tem como inicio uma complicação que pode ocorrer cerca de duas a três semanas após uma infecção da orofaringe causada pelo *S. pyogenes*, tendo como principal mecanismo desencadeador a similaridade entre sequências antigênicas de tecido humano e moléculas da bactéria, podendo levar a uma produção de anticorpos que podem reagir cruzadamente com estruturas do próprio hospedeiro como moléculas presentes no coração, articulações, pele e SNC, induzindo lesões nesses tecidos. Além disso, outro

modo de ação ocorre pela infiltração linfocitária (T CD4+/CD8+), sendo notório o aumento dessas células principalmente na fase aguda da doença, além de elevação sérica de citocinas pró-inflamatórias (LEN, 2005; RACHID 2003).

O diagnóstico da FR é basicamente clínico, sendo guiado pelos critérios de Jones, onde esses se baseiam em algumas manifestações típicas da doença. Os critérios são divididos em em critérios maiores (que incluem, cardite, artrite, coreia de sydenham) e critérios menores (febre, artralgia, alterações de proteínas na fase aguda e outros exames laboratoriais como elevações do anticorpo antiestreptolisina O (ASLO)). O teste ASLO, tem sido o teste mais comumente utilizado para determinar uma infecção recente por *S. pyogenes*, se tornando essencial para ajudar os pacientes na terapia de erradicação do estreptococo. Esse exame laboratorial também tem um papel importante no diagnóstico preventivo afim de se evitar, em alguns casos, o desenvolvimento da FR onde se faz necessário iniciar a profilaxia contra o *S. pyogenes*, buscando evitar infecções como também o aumento de anticorpos, e conseqüentemente os agravos causados por eles (MACHADO et al., 2001; BARBOSA et al., 2009).

A FR é uma doença com grande peso na saúde pública onde seu desenvolvimento pode apresentar sequelas irreversíveis trazendo grandes riscos ao paciente e também imensos gastos com seu tratamento, reabilitação e socialização. Nesse contexto, o objetivo desse trabalho é apresentar os aspectos clínicos da FR, além de demonstrar alguns dos mecanismos moleculares e celulares que levam a febre reumática.

2 – Metodologia

O presente trabalho foi realizado por intermédio de uma revisão da literatura no formato narrativa, por meio de pesquisa de artigos científicos em bases bibliográficas eletrônicas nacionais e internacionais.

Segundo Rother (2007) a revisão narrativa é aquelas designadas para relatar e discutir o desenvolvimento de um assunto específico sob um ponto de vista teórico ou contextual.

As buscas foram realizadas nas bases do “US National Library of Medicine” (PUBMED), da “Scientific Eletronic Library On-line” (SCIELO) e do Google Acadêmico, utilizando como palavras chave: Febre reumática, Epítomos dominantes, Diagnóstico, Insuficiência cardíaca e Cardiopatia reumática. Tais palavras foram pesquisadas de forma associada ou individualmente, a fim de se coletar o maior número

de documentos possíveis tanto nos idiomas inglês como no português, publicados entre os anos 2000 e 2017. Artigos anteriores a esse período também foram utilizados para auxiliar na fundamentação do tema.

Para as análises do mimetismo molecular, as sequências de aminoácidos da proteína M de *S. pyogenes* e da miosina cardíaca humana, foram obtidas por meio de buscas a partir do banco de dados do *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), que armazena uma vasta quantidade de sequências de proteínas e suas respectivas características moleculares. Para averiguar as homologias existentes entre as proteínas, as sequências peptídicas foram obtidas no formato FAST e posteriormente foram usadas para o alinhamento utilizando um software online gratuito disponível no site: <http://ebi.ac.uk/tools/psa/embosswater/>.

3 – DESENVOLVIMENTO

3.1 – Aspectos gerais da Febre Reumática

A FR é uma doença inflamatória que pode ser causada após infecções por *Streptococcus pyogenes* do grupo A. Essa bactéria contém na camada mais externas as proteínas M, T e R e o ácido lipotecóico, que é o responsável pela adesão da bactéria a fibronectina do epitélio da orofaringe sendo necessário para a colonização bacteriana. As camadas média e interna são formadas por carboidratos e mantém a rigidez e a morfologia da bactéria. O complexo M é o mais importante, pois possui propriedades anti-fagocitárias, sendo também a proteína mais imunogênica presente na estrutura do estreptococo, tendo como sua característica mais marcante, a similaridade com proteínas do tecido humano, como a miosina cardíaca, tropomiosina, queratina e laminina (SPINA, 2008).

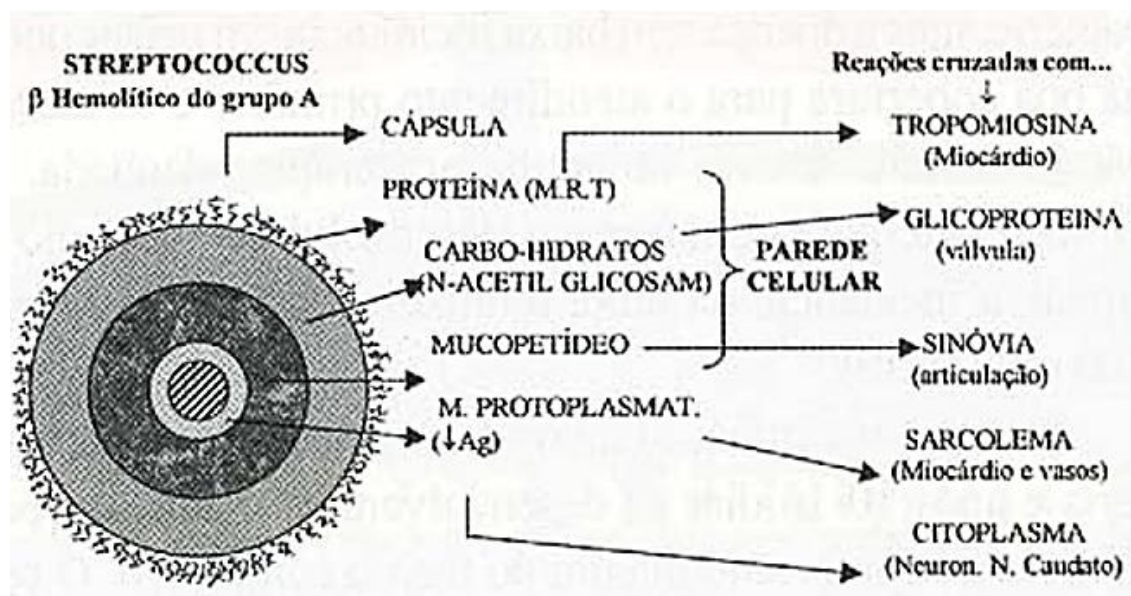
Admite-se que a FR ocorra através de um mecanismo de hipersensibilidade, onde a origem da doença está associada a uma reação cruzada de anticorpos produzidos originalmente para combater os produtos e estruturas dos estreptococos, porém passam a reconhecer também as células do hospedeiro, que se tornam alvos dos anticorpos produzidos contra antígeno infeccioso, onde esse fato caracteriza-se como um mimetismo molecular (PEIXOTO et al., 2011).

Os principais tipos de reações cruzadas que ocorrem na FR se apresentam da seguinte maneira: os anticorpos produzidos contra os polissacarídeos da parede celular

bacteriana também reagem com as glicoproteínas das valvas cardíacas, causando a valvulite; anticorpos contra antígenos da membrana citoplasmática do streptococcus reagem contra o sarcolema dos vasos, explicando a vasculite; anticorpos contra a cápsula de ácido hialurônico da bactéria reage cruzadamente com o tecido sinovial e cartilagem humana causando artrite. E a coreia pode ser explicado por anticorpos produzidos contra componentes da membrana plasmática da bactéria, que reagem cruzadamente com citoplasma do núcleo caudato e subtalâmico do encéfalo (Figura 1).

A reação cruzada entre a proteína M do *S.pyogenes* e a miosina cardíaca humana induz uma inflamação no miocárdio que facilita à infiltração de linfócitos T (ATIK et al., 1994; HERDY, 2000). Os primeiros sinais clínicos da FR incluem artrite (75% dos casos), cardite (40% a 50% dos) e coreia (15%), sendo que a cardite reumática é mais comum em crianças, e artrite predomina em adultos (PEIXOTO et al., 2011).

Figura 1 – Estrutura da bactéria *S. pyogenes* e as semelhanças com estruturas do tecido humano.



Fonte: HERDY, 2000

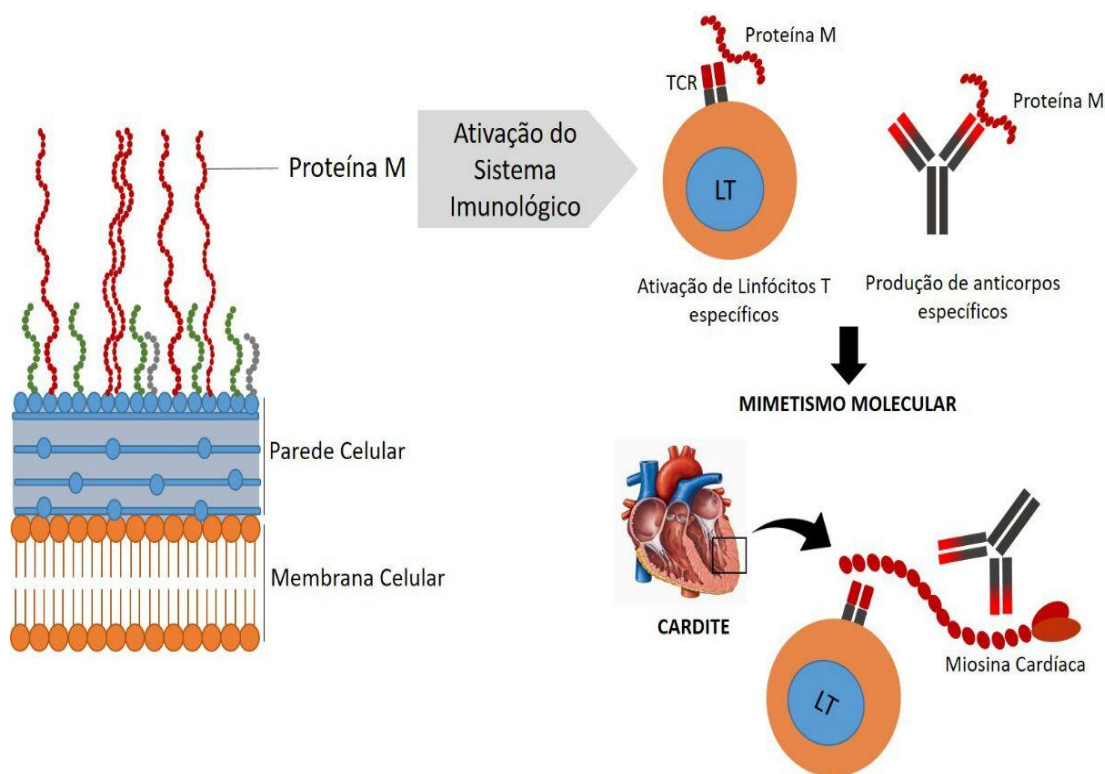
3.2 – Mimetismo molecular e ativação do sistema imune contra tecido cardíaco

A proteína M é a mais importante entre os demais complexos do *S.pyogenes*, pois permite a classificação do estreptococo em mais de 80 subtipos sorológicos, sendo que a

infecção por um sorotipo não imuniza contra o outro sendo capazes de estimular o sistema imunológico a produzir anticorpos protetores contra reinfecções por estreptococo do mesmo sorotipo, ou seja, cada surto de FR é determinado por um tipo, havendo não só uma variação geográfica importante, mas também uma proteção imunológica, de tal maneira que se houver uma recorrência da FR, será por um tipo diferente (RACHID, 2003).

Dentre as proteínas do complexo M, R e T, a proteína M é a mais imunogênica do streptococcus sendo reconhecida tanto por anticorpos como também por linfócitos T, promovendo assim, a ativação do sistema imunológico que é direcionada ao reconhecimento da parede celular bacteriana. Este complexo por sua vez apresenta uma grande similaridade com estruturas do tecido cardíaco (Figura 2).

Figura 2 – Ativação do sistema imune contra tecido cardíaco por mimetismo molecular



Fonte: PRÓPRIA

Para demonstrar a similaridade existente entre a proteína M e a miosina cardíaca, foi realizado um alinhamento utilizando sequências parciais dessas moléculas (Figura 3). Por meio da análise do alinhamento das sequências, e baseando-se em estudos já descritos na literatura, algumas sequências foram destacadas pela sua importância no desencadeamento de lesões no tecido humano por causa de mimetismo molecular. As

sequências destacadas nesse estudo foram: SM5 (caracterizado por DALE et al., 1986), M5-B.6 e M5-C.7 (caracterizados por GORTON et al., 2009), B1A, NT1 e NT5 (caracterizados por CUNNINGHAM, 1997) e LMM10 (caracterizado por FAÉ et al., 2006).

Figura 3 – Alinhamento entre miosina cardíaca (mc) e proteína M (pM).



Fonte: Próprio autor.

Diferentes estudos descrevem a importância do peptídeo “KEALDKYELENHGLKTENEGL” da Proteína M, conhecido como SM5 (DALE et al., 1986) ou NT1 (CUNNINGHAM, 1997) na FR. Esse resíduo é um dos principais desencadeantes do quadro de cardite, já que os anticorpos que o reconhece também consegue reconhecer a miosina cardíaca. Além de anticorpos, os estudos demonstraram que os linfócitos T CD4+ também conseguiram reconhecer tais peptídeos, levando a uma inflamação causada principalmente pela infiltração linfocitária (DALE et al., 1986; CUNNINGHAM, 1997). Outro estudo demonstrou a produção de anticorpos contra a miosina cardíaca e a ativação de linfócitos T CD4+. GORTON et al., 2009, conseguiram

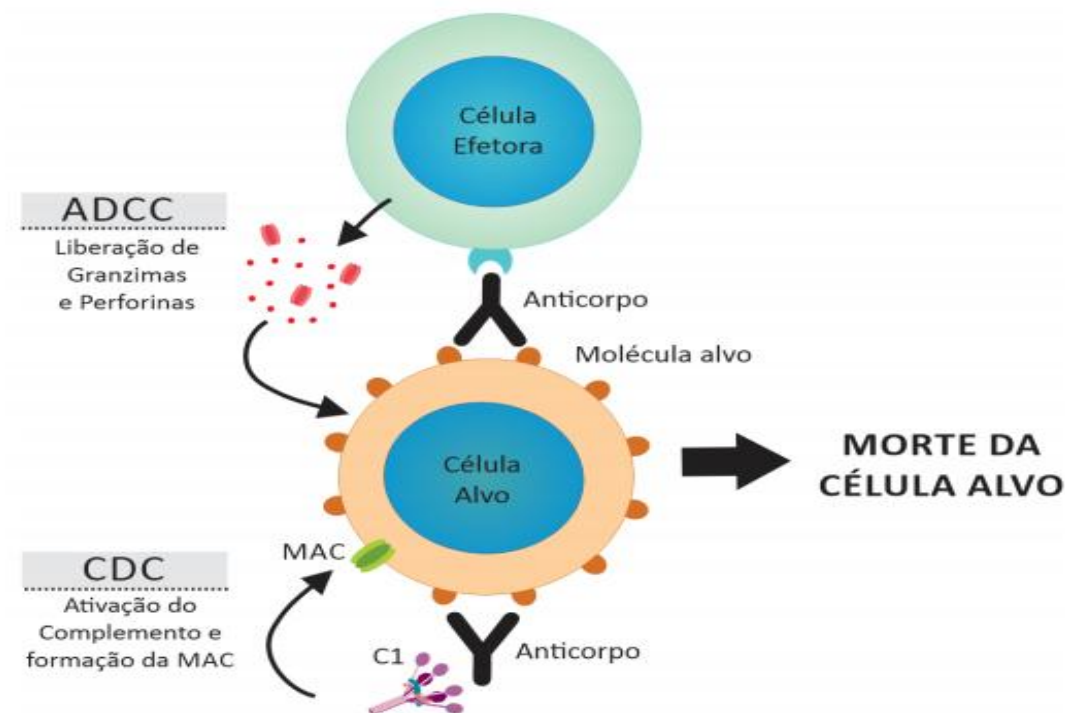
demonstrar que diversos peptídeos antigênicos da proteína M causaram lesões teciduais. Dentre os quais, o peptídeo M5-B.6 (TVKDKIAKEQENKETIGTLK) conseguiu induzir lesões miocárdias e valvulares significativas provocadas por auto-anticorpos e ainda, causar infiltração de linfócitos T CD4+ no tecido.

Os peptídeos B1A (TRQELANKQQESKENEKALN) e NT5/LMM10 (KKEHEAENDKLKQQRDTL) da proteína M conseguiram induzir lesões significativas causadas principalmente por linfócitos T CD4+. Foi demonstrado que os receptores de linfócitos T (TCR) ativados especificamente para os peptídeos B1A, NT5/LMM10 reagem cruzadamente com a miosina cardíaca explicando a lesão do miocárdio (CUNNINGHAM, 1997; FAÉ et al., 2006). Já o peptídeo M5-C.7 (NKISEASRKGLRRDLASR) conseguiu induzir somente uma resposta humoral, contudo, os anticorpos produzidos demonstraram uma alta reatividade para a miosina cardíaca (GORTON et al., 2009).

As respostas imunes mediadas por anticorpos causam lesão tecidual por dois mecanismos distintos (Figura 4): citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) e citotoxicidade dependente do complemento (CDC) (SIMI, 2014). Os anticorpos que se encontram ligados no tecido podem recrutar neutrófilos e macrófagos, que reconhecem a porção Fc do anticorpo. Quando essas células se ligam aos anticorpos podem liberar moléculas tóxicas que podem causar ou mediar as lesões (ADCC). Se os anticorpos são reconhecidos pelas proteínas do sistema complemento (CDC) a sua ativação pode estimular leucócitos causando inflamação aguda e posteriormente, lesão tecidual (GOMES et al., 2008).

A resposta mediada pelos linfócitos T inicia-se pelo reconhecimento de epítopos da proteína M apresentados via MHC. Os linfócitos T com TCR específicos são ativados e sofrem expansão clonal pelo efeito de citocinas pró-inflamatórias. Por mimetismo molecular, esses linfócitos T ativados conseguem reconhecer regiões específicas da miosina cardíaca, levando a infiltração celular nesse tecido causando um quadro de cardite (FAE et al., 2005). Através da investigação de vários autores, observou-se há exacerbação no número e na atividade dos linfócitos T (principalmente CD4) sendo um dos principais estimuladores da resposta inflamatória no coração (HERDY, 2000).

Figura 4 – Mecanismos de lesão tecidual causada por anticorpos



Fonte: SIMI, 2014

A presença de linfócitos T CD4+ e T CD8+ no tecido cardíaco foi evidenciada em grande parte de indivíduos com cardite reumática crônica, sugerindo um papel direto destas células na manifestação da doença onde foi observado que em sua fase aguda, a relação de CD4+/CD8+ é igual a 4:1, mas na cronificação os números aproximam-se. Os antígenos produzidos pelas toxinas extracelulares dos estreptococos estimulam células T, gerando uma interação dos receptores destas células T do tipo específico V-beta com moléculas MHC classe II. Essas células T ativadas ordenariam fatores de necrose tumoral (TNF- α), gama-interferon (IFN- γ) e algumas interleucinas (IL-1, IL-2 E IL-4) que estariam intimamente ligados ao dano patológico (RACHID, 2003).

Na parede tissular cardíaca de pacientes que já avançaram para uma cardiopatia reumática grave foi percebido que há o predomínio de células mononucleares que liberariam TNF- α e IFN- γ , enquanto isso há uma rara presença de células mononucleares que infiltrariam as válvulas cardíacas e que produziriam IL-4 e citocinas reguladoras da resposta inflamatória. Logo nessa relação foi notado que a queda da produção de IL-4, e o aumento do TNF- α e IFN- γ está associada com o avanço das lesões valvares na CRC, diferentemente nos locais onde há grande número de células produtoras de IL-4, onde

nota-se a melhora da miocardite seguida de algumas semanas por conta desta produção de citocinas reguladoras (GUILHERME et al., 2004).

3.3 – Critérios de Diagnóstico da Febre Reumática

A FR tem-se em seu diagnóstico uma base clínica no qual é determinado pelo critério de Jones estabelecido no ano de 1942 e modificados pela American Heart Association (AHA) em 1992 no qual houve um aumento na especificidade dos critérios (Quadro 1) sendo hoje considerado o principal meio para determinação da FR. Para chegar ao diagnóstico é sempre um grande desafio pois não existe sintoma ou exame característico que determine a presença da doença no indivíduo. Os exames laboratoriais, apesar de serem inespecíficos, ajudam diretamente a evidenciar o quadro inflamatório e a infecção estreptocócica recente em que na maioria das vezes apresentam títulos de antiestreptolisina O (ASO) elevado pois este se apresenta em cerca de 80% dos casos de FR, sendo essencial para o diagnóstico (SZTANJNBOK, 2001).

Quadro 1 – Critério de Jones

CRITÉRIOS MAIORES	CRITÉRIOS MENORES
CARDITE	FEBRE
ARTRITE	ARTRALGIA
COREIA DE SYDENHAM	ELEVAÇÃO DOS NIVEIS DE PCR E VHS NA FASE AGUDA
ERITEMA MARGINADO	INTERVALO DO P-R PROLONGADO NO ECG
NÓDULOS SUBCUTÂNEOS	

A American Heart Association (AHA) conforme a sua última revisão, publicada em 2015, foram feitas algumas mudanças em relação ao grupo de critérios até então vigentes, de 1992 pela OMS (Organização Mundial da Saúde) onde houve uma separação em dois grupos de risco baseada em considerações epidemiológicas classificadas em baixo e moderado-alto risco, onde o primeiro são aqueles em que a incidência de FR é menor do que 2/100.000 escolares (entre 5-14 anos) por ano ou que tenha uma prevalência de cardite reumática crônica em qualquer grupo etário menor ou igual a 1/1.000 por ano,

já crianças pertencentes a comunidades com níveis superiores a esses teriam risco moderado a alto para adquirir a doença. Para os indivíduos de baixo risco, a interpretação dos critérios para o diagnóstico necessita de ao menos 2 critérios maiores ou 1 critério maior e 2 menores para o surto inicial, já os pacientes que apresentaram recidiva da doença os critérios são os mesmos que do grupo de baixo risco, sendo acrescentado também a possibilidade de ao menos 3 critérios menores para se chegar ao diagnóstico, independentemente do grupo de risco que o paciente pertence (ÁLVARES et, al 2015).

Deve-se destacar que o diagnóstico de amigdalite estreptocócica, mesmo que esta cause um aumento nos títulos de antiestreptolisina O não faz o diagnóstico de FR sendo necessário um quadro clínico típico compatível, que em geral se instala após a amigdalite (SPINA 2008).

3.3.1 - Critérios Maiores

A artrite é a manifestação mais habitual presente na FR, sendo muitas vezes o único critério maior presente, especialmente em adolescentes e adultos onde acomete principalmente o joelho (76% dos casos), e, o tornozelo (50%), e, posteriormente os membros superiores como os punhos e cotovelos. É uma inflamação autolimitada e começa a ceder espontaneamente por volta de uma semana, sendo que a duração de toda a manifestação articular não ultrapassa 3 semanas (OLIVEIRA, 2008).

A distinção entre artrite (critério maior) e artralgia (critério menor) se faz necessária para conclusão de um possível diagnóstico, sendo feita em bases clínicas onde a artralgia é caracterizada apenas pela dor, enquanto a artrite é definida com a limitação de movimentos (BARBOSA et al., 2009)

A cardite se apresenta como a manifestação mais grave da FR, pois é a única que pode deixar sequelas e trazer o indivíduo ao óbito. Em crianças brasileiras se apresenta frequentemente em 65% dos casos, e no geral pode atingir até metade dos pacientes no surto inicial da doença, e em situações mais graves, levar à valvulopatia, insuficiência cardíaca e óbito, caso não seja adequadamente tratada (GOLDEN-SCHAINBERG, 2008).

Já a coréia de sydenham trata-se de uma doença neuropsiquiátrica, mediada por anticorpos dirigidos a neurónios em várias regiões do encéfalo, nomeadamente gânglios da base (núcleo caudado) e córtex frontal, que são estruturas envolvidas no controle neuronal do movimento (WALKER et., 2010). Tem como principal característica uma desordem neurológica demonstrada a partir de movimentos rápidos e involuntários, sem

qualquer coordenação (SANGER et al., 2010). Ocorre predominantemente em crianças e adolescentes do sexo feminino, sendo rara após os 20 anos de idade. Sua prevalência varia de 5%-36%, com início discreto caracterizado, geralmente, por labilidade emocional e fraqueza muscular que dificultam o diagnóstico (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001).

Os nódulos subcutâneos (NS) muitas vezes são redondos, firmes, indolores, tendo preferência por superfícies extensoras, como cotovelos, joelhos, pulsos, região occipital variando de tamanho, de 0,5 a 0,2 cm, podendo se apresentar de maneira isolada ou diversa no mesmo local. Seu surgimento é variado se estabelecendo na primeira semana ou até várias semanas seguintes podendo permanecer até após o início do aparecimento de um ataque de febre reumática, estando geralmente associada a pacientes com cardite grave (CASTRO et al., 2011).

Já o eritema marginado é raro, pois sua presença é referida em apenas 3% dos pacientes. Surge no início da doença, porém podem persistir ou recorrer durante meses, sendo uma manifestação que está associada à cardite. Caracteriza-se por eritema com bordas nítidas, centro claro, contornos arredondados ou irregulares, sendo de difícil detecção nas pessoas de pele escura. As lesões são múltiplas, indolores e não pruriginosas, (BARBOSA et al., 2009). Acomete áreas como tronco e as partes proximais dos membros, tendo como características, lesões em anel, róseo-brilhante, com centro claro, que se estendem de forma centrípeta, de caráter migratório, e que tendem a disseminar pela pele, resultando em aspecto serpentina, sem provocar dor ou prurido e desaparece completamente a pressão (PEIXOTO et al., 2011).

3.3.2 – Critérios Menores

Os sinais menores englobam aspectos clínicos e laboratoriais inespecíficos que, em sincronia com as manifestações maiores e com indicio de infecção estreptocócica prévia, auxiliam a determinar o diagnóstico de FR.

A artralgia se define pela dor constante nas articulações e a inexistência da incapacidade funcional, se manifestando nas grandes articulações sendo constantemente correlacionada à cardite. A presença de artrite como critério maior não possibilita a inserção da artralgia como critério menor (BRAGA et al., 2009).

A febre é frequente no início do surto agudo e ocorre em quase todos os surtos de artrite se apresentando geralmente de forma discreta e mesmo quando elevada (38 a 39 °C) não perdura por mais de três dias nessa intensidade e se manifestando no período

vespertino. É caracteristicamente remitente retomando ao normal após uma ou duas semanas mesmo sem tratamento (CURY et al., 2012).

Já o lapso temporal das ondas P-R no eletrocardiograma pode estar ampliado quando apresentar valores acima de 0,18 s em crianças e, nos adolescentes e adultos, acima de 0,20. O eletrocardiograma deve ser requisitado em todos os pacientes com suspeita de FR e repetido para registrar o retorno à normalidade (BRAGA et al., 2009).

A proteína C reativa (PCR) pode ser identificada durante as duas primeiras semanas da enfermidade, mas, tende a desaparecer espontaneamente após este período de tempo, já a velocidade de hemossedimentação (VHS) encontra-se aumentada, geralmente desde o início do surto reumático podendo permanecer elevado entre seis e doze semanas durante o processo inflamatório. As provas de atividade inflamatória ou reagentes de fase aguda não são específicas da FR, porém auxiliam no monitoramento da presença de processo inflamatório na fase aguda e também de sua remissão (OLIVEIRA, 2008).

3.4 – Indivíduos susceptíveis

A febre reumática ocorre com mais frequentemente em crianças, tendo seu pico de incidência relacionada com a idade entre 5 e 18 anos (Rullan et al., 2001). Fatores genéticos também estão associados a manifestação da doença, um dos exemplos que se possa citar é a concordância entre gêmeos monozigóticos que manifestam a doença sendo uma evidência sugestiva para associação genética e o desencadeamento da doença. Já os fatores ambientais estão intimamente ligados ao desenvolvimento da febre reumática, sendo que a ocorrência de casos é mais comum em ambientes onde há más condições de higiene, moradia, assistência médica precária, baixa renda familiar e desnutrição, sugerindo que baixas condições socioeconômicas podendo assim justificar sua maior prevalência e incidência em países subdesenvolvidos (GOLDENSTEIN-SHAINBERG, 2008).

Também se podem estabelecer grupos de riscos, onde se a incidência da FR é maior do que 2/100.000 indivíduos na fase escolar (entre 5-14 anos) por ano ou que tenha uma prevalência de cardite reumática crônica em qualquer grupo etário maior a 1/1.000 pode-se considerar um grupo de alto risco a se desenvolver a doença (ÁLVARES et al., 2015).

3.5 – Tratamento

Hospitalização é necessária nos casos de cardite moderada-grave, e artrite ou coréia grave. O repouso individualizado decorre de acordo com os sintomas apresentados pelo indivíduo. Para a artrite o descanso perdura em média por duas semanas já a cardite sem insuficiência cardíaca congestiva varia de 4-6 semanas e na coreia leve-moderada, é recomendado o repouso e a permanência do paciente em ambiente calmo, evitando-se estímulos externos, mas em alguns casos é recomendado o uso de alguns medicamentos (MISHRA, 2008).

Nos casos de febre igual ou superior a 37,8 °C recomenda-se o uso de paracetamol, como opção primária, ou dipirona, como opção secundária.

O tratamento da cardite é baseado na limitação do processo inflamatório, e dos indícios de insuficiência cardíaca e das arritmias, podendo haver em alguns casos uma intervenção cirúrgica. O controle do processo inflamatório é proposto com a utilização de corticoides tendo como objetivo a redução do tempo de evolução do quadro de cardite, bem como uma melhora de todo o quadro inflamatório, já o controle da insuficiência cardíaca nos casos de insuficiência cardíaca leve-moderada, o tratamento deve ser realizado com uso de diuréticos e restrição hídrica. Já em alguns casos de cardite refratária ao tratamento clínico padrão, com lesão valvar grave, poderá ser vital um tratamento cirúrgico (BARBOSA et al., 2009).

No tratamento da artrite, indica-se o uso dos anti-inflamatórios não hormonais, como ácido acetilsalicílico ou ibuprofeno, levando a ausência dos sinais e sintomas entre 24-48 horas (GOLDENSTEIN-SHAINBERG, 2008).

A coréia de sydenham em casos leves são tratados de forma moderada, orientando-se o repouso e a exclusão do paciente de atividades diárias que possam gerar estresse, e para os casos mais graves são indicados bloqueadores dopaminérgicos centrais otimizando a melhora dos sintomas, como clorpromazina e o haloperidol (AMORIM et al., 2004).

3.6 – Profilaxia

A utilização da penicilina é adotada pela OMS desde 1954, sendo o mais recomendado para o tratamento profilático da febre reumática por conta dos excelentes resultados observados na erradicação do estreptococo (BARBOSA et al., 2009).

A profilaxia primária se baseia na erradicação do estreptococo com o objetivo de prevenir o primeiro surto de FR reduzindo o contato com o *S. Pyogenes* como também tratar as faringoamigdalites. É recomendada dose única injetável de Penicilina G Benzatina 600.000 UI IM crianças com peso inferior a 25 Kg e 1.200.000 UI IM para indivíduos com peso superior a 25 Kg.

Nos pacientes alérgicos a penicilina é recomendada Eritromicina e Clindamicina, tendo também outras opções de antibióticos relativamente caros onde são administrados em poucos casos como a Cefalosporinas e a Azitromicina (BERTOLETTI, 2004).

Já a Profilaxia Secundária Consiste no uso periódico e crônico de antibióticos que mantenham concentrações séricas mínimas (em média 0,03 unidades /mL) tendo como objetivo evitar recorrências da febre reumática que são mais frequentes nos primeiros dois a cinco anos após o surto inicial da doença em crianças e adolescentes, como também em indivíduos que já desenvolveram cardite reumática crônica (GOLDENSTEIN-SHAINBERG, 2008).

A droga utilizada para a profilaxia secundária continua sendo a penicilina benzatina, nas mesmas doses recomendadas para a erradicação primária do streptococcus, com intervalos de 21 dias. Nos casos de aversão à penicilina, a droga de escolha é a sulfadiazina na dose de 500 mg/dia para crianças até 25 kg e 1 g/dia para indivíduos com peso superior (LEN, 2005).

A duração da profilaxia varia de acordo com a presença e a intensidade do comprometimento cardíaco onde os pacientes que apresentaram cardite prévia a duração do tratamento se perpetua por até por 21 anos ou por 5 anos após o último surto, sendo preferível períodos mais longos, já os pacientes com cardite na fase aguda, insuficiência mitral leve residual ou lesão valvar, mas sem cardiopatia crônica residual, a profilaxia deve ser administrada por um período mínimo de 10 anos após o último surto, podendo durar até 25 anos, e aos indivíduos que apresentam um quadro de lesão valvar residual moderada a grave ou submetidos à implantação de próteses valvulares, não há um tempo definido, podendo ser ministrado por toda a vida (PEIXOTO et al., 2011).

A profilaxia terciária é a recuperação do indivíduo que foi submetido a cirurgia valvar para a sociedade, pois é necessário que se tenha certos cuidados para se evitar que ocorra qualquer comprometimento funcional do ventrículo esquerdo e que se instalem arritmias, que, por sua vez, podem levar a fenômenos tromboembólicos. Avaliações da saúde oral são suma importância nos portadores de valvopatias e, em particular, nos portadores de prótese valvar, os quais apresentam risco maior de endocardite bacteriana.

Mesmo com todos estes cuidados e recomendações, são necessários diversos cuidados em sua rotina, sendo um desafio para quem os acompanha (BERTOLETTI, 2004).

4 – Considerações Finais

Devido a febre reumática se manifestar com um grande peso econômico e social no Brasil, e gerar altos gastos aos sistemas de saúde, é de extrema relevância seu entendimento afim de que se evite seu desenvolvimento ou minimize danos maiores como a cardite, seja por medidas profiláticas ou por vacinas. Desta forma a erradicação estreptocócica e o conhecimento das cepas mais prevalentes que desencadeiam a FR são de grande importância para o meio clínico e científico.

Dentre as principais sequências descritas no trabalho destaca-se a SM5/NT1 e a B6.M-5 tendo uma característica mais abrangente em relação as demais sequências relatadas, no qual englobam a ativação do sistema imunológico de duas maneiras: por anticorpos e por linfócitos T com TCR específicos. Consequentemente conclui-se que estas sequências se apresentam com uma maior facilidade para que se inicie o mecanismo de mimetismo molecular na FR. O desenvolvimento de vacinas pode ser iniciado a partir conhecimento prévio das sequências peptídicas, tendo como fator principal a sequência da proteína M devida sua alta capacidade imunogênica.

A dificuldade para se chegar ao diagnóstico tem sido encarada como um grande desafio, pois não há qualquer exame específico que determine a doença, sendo primordial o conhecimento minucioso do profissional de saúde, que após a sua confirmação, deve adotar todas as medidas profiláticas possíveis a aquele indivíduo.

Nota-se um imenso declínio das pesquisas realizadas sobre a FR nesta última década, onde há 20 anos eram realizadas um número significativamente maior de pesquisas, o que a torna uma doença negligenciada e ainda mortal. Portanto vale a pena ressaltar a importância de estudos que desenvolvam mecanismos para a melhor determinação do diagnóstico da doença, assim como as análises moleculares a fim de se entender todo o mecanismo mimético e os possíveis mecanismos desencadeadores da FR.

5 – Referências bibliográficas

AMORIM, Larissa Jardim; LIMA, Sônia Maria A. Anti Loduca; ROSA, Renata Ferreira. Coréia de Sydenham-critério maior para febre reumática. **Revista: Temas da reumatologia clinica**, v. 5, n. 4, Dez/2004.

ATIK, Fernando Antibas et al. Febre reumática: avanços no estudo da patogênese nas últimas décadas. **Arq Bras Cardiol**, v. 63, n. 4, p. 311-9, 1994.

BARBOSA, Paulo José Bastos; MÜLLE, Regina Elizabeth. Diretrizes Brasileiras para diagnóstico, tratamento e prevenção da febre reumática. **Arq Bras Cardiol**, v. 93, n. Suppl 4, p. 127-47, 2009.

BERTOLETTI J.C. profilaxia da febre reumática: quando e como fazer. **Revista da sociedade de cardiologia do Rio Grande do Sul**, v. 8, n. 1 Jan/Fev/Mar/Abr/ 2004.

CARAPETIS, Jonathan R. et al. The global burden of group A streptococcal diseases. **The Lancet infectious diseases**, v. 5, n. 11, p. 685-694, 2005.

CASTRO, R.K et al. Febre reumática: revisão das manifestações clínicas e profilaxia. **Revista Paulista de Reumatologia**, v. 10, n 4, p. 6-13, 2011.

CURY, Cristiana de Paula Leite; SAMARA, Adil Muhid. A febre nas doenças reumáticas. **Revista de Ciências Médicas-ISSNe 2318-0897**, v. 3, n. 3, 2012.

CUNNINGHAM, M. W. et al. Molecular analysis of human cardiac myosin-cross-reactive B-and T-cell epitopes of the group A streptococcal M5 protein. **Infection and immunity**, v. 65, n. 9, p. 3913-3923, 1997.

DALE, JAMES B.; BEACHEY, EDWIN H. Localization of protective epitopes of the amino terminus of type 5 streptococcal M protein. **Journal of experimental medicine**, v. 163, n. 5, p. 1191-1202, 1986.

DE FARIA PEREIRA, Breno Álvares; BELO, Alinne Rodrigues; DA SILVA, Nilzio Antônio. Febre reumática: atualização dos critérios de Jones à luz da revisão da American Heart Association–2015. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 2017.

FAE, K. C. et al. How an autoimmune reaction triggered by molecular mimicry between streptococcal M protein and cardiac tissue proteins leads to heart lesions in rheumatic heart disease. **Journal of autoimmunity**, v. 24, n. 2, p. 101-109, 2005.

FAÉ, Kellen C. et al. Mimicry in recognition of cardiac myosin peptides by heart-intralesional T cell clones from rheumatic heart disease. **The Journal of Immunology**, v. 176, n. 9, p. 5662-5670, 2006.

GOLDENSTEIN-SCHAINBERG, Cláudia; KISS, M. H. B. Febre reumática. **Revista Pediatria Moderna**, v.44 n 1; São Paulo: Roca Ltda, p. 05-13, 2008.

GOMES, Carina Mori Frade; LIMA, Glauce Leão. Elementos básicos da auto-imunidade em Reumatologia. **Revista Temas de Reumatologia Clínica**, p. 123-127, 2008.

GORTON, Davina et al. B-and T-cell responses in group a streptococcus M-protein-or Peptide-induced experimental carditis. **Infection and immunity**, v. 77, n. 5, p. 2177-2183, 2009.

GUILHERME, Luiza et al. Rheumatic heart disease: proinflammatory cytokines play a role in the progression and maintenance of valvular lesions. **The American journal of pathology**, v. 165, n. 5, p. 1583-1591, 2004.

HERDY, Gesmar Volha Haddad. Febre reumática. **Pediatr. mod**, v. 36, n. 9, p. 597-598, 2000.

LEN, Claudio Arnaldo. Febre reumática. **Rev. SINOPSE DE REUMATOLOGIA**, A 7, N3.

MACHADO, C. S. et al. O perfil da antiestreptolisina O no diagnóstico da febre reumática aguda. **J Pediatr (Rio J)**, v. 77, n. 2, p. 105-11, 2001.

MÜLLER, Regina Elizabeth et al. **Estudo longitudinal de pacientes portadores de cardiopatia reumática no Rio de Janeiro**. 2008. Tese de Doutorado. Instituto Fernandes Figueira.

PEIXOTO, Annelise et al. Febre reumática: revisão sistemática. **Rev Soc Bras Clin Med**, v. 9, n. 3, p. 234-8, 2011.

RACHID, Acir. Etiopatogenia da febre reumática. **Rev. bras. reumatol**, p. 232-237, 2003.

ROTHER, E.T. Revisão sistemática x revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 20, n. 2, p. 5-6. Abr./ Jun. 2007

SANGER, Terence D. et al. Definition and classification of hyperkinetic movements in childhood. **Movement Disorders**, v. 25, n. 11, p. 1538-1549, 2010.

SANTANA, J.A.F. et al. Febre reumática: uma revisão com ênfase no comprometimento neurológico. **Adolescência e Saúde**. Rio de Janeiro, v. 5, n 3, p. 1-2. Out. 2016.

SAXENA, Anita et al. Consensus guidelines on pediatric acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. **Indian pediatrics**, v. 45, n. 7, p. 565-573, 2008.

SIMI, K. C. R. Análise transcritômica de linfócitos T humanos tratados com anticorpos anti-CD3. Tese de Doutorado. Universidade de Brasília. 2014

SZTAJNBOK, Flavio R. Febre reumática: uma enfermidade ainda frequente. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, UERJ, A 1, n. 2, P. 39-46, JUL/DEZ 2002.

SPINA, Guilherme Sobreira. Doença reumática: negligenciada, mas ainda presente e mortal. **Revista de Medicina**, v. 87, n. 2, p. 128-141, 2008.

WALKER, Kathleen G.; WILMSHURST, Jo M. An update on the treatment of Sydenham's chorea: the evidence for established and evolving interventions. **Therapeutic advances in neurological disorders**, v. 3, n. 5, p. 301-309, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **Rheumatic fever and rheumatic heart disease**: report of a WHO expert consultation, Geneva, 20 October-1 November 2001. 2004.